

PCT/CN03/00664

证 明

REC'D 24 SEP 2003

WIPO

PCT

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2002 08 13

申 请 号： 02 1 25486.9

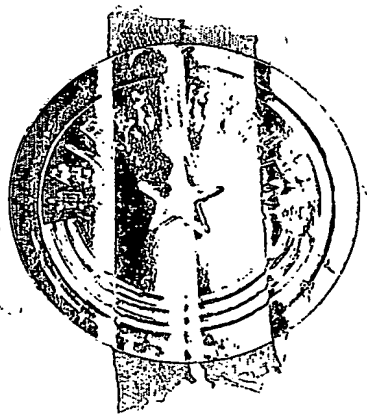
申 请 类 别： 发明

发明创造名称： N-乙酰-D-氨基葡萄糖在制备治疗泌尿生殖道感染药物中的应用

申 请 人： 中国人民解放军第三军医大学

发明人或设计人： 徐启旺； 刘俊康； 袁泽涛

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



中华人民共和国
国家知识产权局局长

王景川

2003 年 9 月 8 日

权 利 要 求 书

1. N-乙酰-D-氨基葡萄糖和其药物可接受的盐在制备治疗泌尿生殖道感染的药物中的应用。

2. 权利要求1的应用，其中所述药物为局部用药制剂形式。

3. 权利要求2的应用，其中所述药物为洗剂、水剂、乳剂、霜剂、膏剂、栓剂形式的制剂。

4. 权利要求1-3中任一项的应用，其中所述药物的日剂量为100-2000mgN-乙酰-D-氨基葡萄糖。

5. 权利要求1-3中任一项的应用，其中所述药物制剂中N-乙酰-D-氨基葡萄糖的浓度为0.1-10%重量。

说明书

N-乙酰-D-氨基葡萄糖 在制备治疗泌尿生殖道感染药物中的应用

本发明涉及 N-乙酰-D-氨基葡萄糖在制备治疗泌尿生殖道感染的药物中的应用。

泌尿生殖道感染是一种常见病症。这种病症迁延难愈，极大地影响正常生活。目前，国内外治疗泌尿生殖道感染药物主要是广谱抗菌药物和中药洗剂。广谱抗菌药物的滥用使得泌尿生殖道感染微生物产生耐药性，以至于抗生素用量越来越大，而治疗效果却越来越差；另一个问题在于传统的抗生素治疗本身就难以收效，如尖锐湿疣病毒的治疗即属其例。另一方面中药洗剂用于治疗泌尿生殖道感染，主要问题是作用效果不显著、使用不方便、污染衣物。因此，本领域一直需要能有效治疗泌尿生殖道感染的药物。

本发明人在进行“生物波”理论的研究过程中，建立了细菌波动生长模型。经过研究认识到这种波动有其内在的调节机制：某些化学物质参与生物波动过程的调节，把病态的周期性慢波转变成正常的生理性混沌快波，这类物质称为促波因子。经分离提纯和鉴定，确定有一种因子为 N-乙酰-D-氨基葡萄糖，其促波作用与其对细胞的润滑和保护作用有关。人体的许多生化和生理过程需要促波因子的参与，当体内这种促波因子缺乏时生命活动伴随的器官、细胞、分子各个层次的波动过程的自然调节无法正常进行，在抵御外来病原体侵袭和排除外来病原体方面表现异常。

N-乙酰-D-氨基葡萄糖是一种化学试剂，二十世纪九十年代以来陆续被用于治疗牙周炎(WO9102530A1)、炎性肠病(WO9953929A1)、角膜疾病(JP10287570A2)、前列腺肥大(US05116615)、下消化道粘膜器质性病变(WO93/14765)等疾病以及组织生长调节剂(WO/8702244)、美容(JP59013708A2)、洗发制剂(JP2011505A2)等，目前尚无在制备治疗泌尿

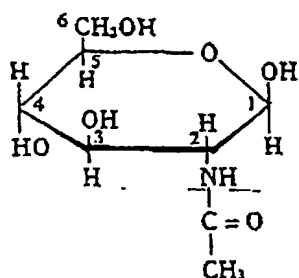
生殖道感染药物方面的应用。

本发明现发现 N-乙酰-D-氨基葡萄糖能有效地治疗泌尿生殖道感染，这一发现是非常出人意外的，因为要治愈泌尿生殖道感染需要控制微生物感染、抗局部渗出、消除组织炎性水肿和疼痛以及促进组织修复等多方面配合，医生必须为患者开出多种药物联合治疗，而现发现单独以 N-乙酰-D-氨基葡萄糖为活性成分的药物能够治愈泌尿生殖道感染。

基于上述发现，本发明涉及 N-乙酰-D-氨基葡萄糖和其药物可接受的盐在制备治疗泌尿生殖道感染的药物中的应用。

另一方面，本发明涉及一种治疗泌尿生殖道感染的方法，包括给予有此需要的患者治疗有效量的 N-乙酰-D-氨基葡萄糖或其药物可接受的盐。

N-乙酰-D-氨基葡萄糖为结构如下的化合物：



N-乙酰-D-氨基葡萄糖可以在市场上买到或可以按已知方法制得。例如，专利申请 WO97/31121 公开了一种从壳多糖酶法制备 N-乙酰-D-氨基葡萄糖的方法。日本专利申请 JP63273493 公开了一种将壳多糖部分酸水解为 N-乙酰-壳寡糖，然后用酶处理得到 N-乙酰-D-氨基葡萄糖的方法。

在 N-乙酰-D-氨基葡萄糖的药物可接受的盐中，可提及与药物可接受的酸形成的那些，例如与无机酸形成的那些，如盐酸盐、氢溴酸盐、硼酸盐、磷酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐和磷酸氢盐，以及与有机酸形成的那些，如柠檬酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、甲基硫酸盐、茶-2-磺酸盐、苦味酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、乙酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、甲苯磺酸盐、羟乙磺酸盐、 α -酮戊二

酸盐、 α -甘油磷酸盐和葡萄糖-1-磷酸盐。

将式(I)的化合物或其药物可接受的盐作为主要活性成分，与多种药学上可接受的赋形剂或/和载体结合，制备成局部外用水剂、乳剂、霜剂、洗剂、膏剂、栓剂等制剂形式，用于治疗泌尿生殖道感染。活性物质的用量为整个制剂量的0.1-10%，优选0.2-6%。所述药物的日剂量为每人10-10000mg，优选50-5000mg，更优选100-2000mgN-乙酰-D-氨基葡萄糖。

局部用药形式的本发明组合物可根据本领域技术人员公知的技术将活性成分与一种或多种药物载体和添加剂混合，如水、聚乙二醇、甘油、凡士林、黄原胶、醇类等溶解剂、润滑剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂以及结合局部生态特点使用的生态调节剂如乳酸等等，从而制备成溶液、乳液、混悬液、粘性胶体、霜、膏等，可用于局部涂抹或局部清洗。还可以加入抛射剂从而制成气雾剂形式用于局部喷洒。喷雾剂配方举例：N-乙酰-D-氨基葡萄糖 1%，乳酸 3%，苯甲酸钠 0.3%)

虽无意拘于任何理论，但本发明人认为本发明式(I)化合物治疗泌尿生殖道感染的功效是通过调节机体的细胞再分布来实现的。细胞再分布指机体组织细胞或微生物细胞的位置不断更替，胞内生物大分子的节律性凝-溶状态的更替。N-乙酰-D-氨基葡萄糖通过调节不同层次的细胞再分布发挥其特殊的功效。宏观细胞位置的更替表现波动生长特征。N-乙酰-D-氨基葡萄糖通过调节机体细胞及微生物细胞波动生长的正常进行，使微生物不能在局部定植。在微生态学功效上，主要扶持正常菌群生长，而不采用补充生态菌群方法，避免了补充菌群存在着定植条件的适应性问题。在促进皮肤粘膜组织修复方面，其对炎症、损伤、感染、渗出具有控制效果，这是本产品独有的特色。可广泛适用于控制症状，以及从根本问题上进行治疗。

以下试验实施例用于证明本发明式(I)化合物的促波特性、低毒性、抗微生物定植活性和治疗泌尿生殖道感染的临床观察。

一、式(I)化合物的促波试验

1. 实验材料和方法:

1.1. 样品: 式(I)化合物纯品。

1.2. 实验材料:

菌种: 奇异变形杆菌、乳酸杆菌。

培养基: 改良 LB 培养基(组成成份为: 1%胰蛋白胨、0.5%酵母提取物、1%氯化钠、0.1%葡萄糖、0.002%TTC、pH7.2-7.4)。

1.3. 实验方法:

在 LB 平板中心点种奇异变形杆菌, 37℃培养 9 小时, 开始出现不断向外扩展间隔 3 小时的同心环, 以此作为对照; 在 LB 平板中加入终浓度为 0.5%式(I)化合物同法点种奇异变形杆菌, 37℃培养, 结果不但形成每隔 3 小时出现的同心环, 而且与对照相比, 可见在每条环上有许多细小的波动也表现出来。

液体培养结果表明, 式(I)化合物能促进乳酸杆菌的生长。

2. 实验结果及评价:

本实验采用生物波动模型, 用以研究式(I)化合物的促波作用, 结果可见式(I)化合物不仅可以使细菌细胞表现正常的生物波特征, 而且使这种波动表现出更加微细的波动方式, 表明式(I)化合物对生物波动是有促进作用的, 这种促波作用可参与皮肤细胞的修复和再分布作用。

二、式(I)化合物的毒理试验包括:

1. 急性毒性试验: 包括口服、静脉注射和最大极限量给药试验;
2. Ames 试验;
3. 小鼠骨髓细胞微核试验;
4. 鼠精子畸性试验;
5. 小鼠睾丸染色体畸变试验;
6. 慢性致死试验;
7. 亚慢性毒性(90 天喂养)试验;
8. 传统致畸试验;

试验结果表明: 式(I)化合物急性毒性试验剂量超过 2g/kg, 是人注射剂量的 300 倍, 仍未出现急性中毒反应; 在长期毒性试验中, 最高剂

量已达到 1g/kg, 经四周试验观察, 未出现中毒反应; 在生殖试验中, 从常规剂量 7mg/kg 喂小鼠, 经三次传代, 证明式(I)化合物对小鼠受孕妊娠、分娩、哺乳及仔鼠发育均无影响, 属无毒物质。

三、抗细菌定植作用的试验

1. 抗绿脓杆菌皮肤定植试验

2. 抑菌试验

通过以上两个试验的结果表明, 式(I)化合物基本无杀菌抑菌作用, 它是通过抗定植的作用使得绿脓杆菌不能定植生长, 从而达到抗感染的目的。

四临床试验

1. 选择各类性病患者 170 例, 其中淋病患者 50 例, 梅毒患者 50 例, 尖锐湿疣病毒感染患者 20 例, 阴道滴虫感染患者 40 例, 白色念珠菌感染 10 例。以 2%N-乙酰-D-氨基葡萄糖喷雾剂对准感染局部喷洒, 以涂片镜检和分离培养确定式(I)化合物治疗泌尿生殖道感染的效果。结果表明, N-乙酰-D-氨基葡萄糖对各类泌尿生殖道感染的有效率为 79%, 见下表:

N-乙酰-D-氨基葡萄糖制剂治疗泌尿生殖道感染的疗效观察

感染病原	例数	有效率(%)	无效率(%)
淋病感染	50	90	10
梅毒感染	50	60	40
尖锐湿疣病毒感染	20	80	20
阴道滴虫感染	40	75	25
白色念珠菌感染	10	90	10

本发明开辟了 N-乙酰-D-氨基葡萄糖不同于其已知应用的新的医药用途, 扩大了 N-乙酰-D-氨基葡萄糖的应用范围, 提高了其开发价值。以其为活性物质用于制备各种制剂形式的外用制剂作为泌尿生殖道感染防治药物, 具有配制方便, 无毒副作用的优点; 由于其本身为无色

无味无刺激的物质，而且具有新的作用途径，不但有独特的疗效，也避免了其它产品的缺点。